

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-107929

(43)Date of publication of application : 12.05.1988

(51)Int.Cl.

A61K 31/59

A61K 31/59

A61K 31/59

(21)Application number : 62-139932

(71)Applicant : CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 05.06.1987

(72)Inventor : MIYAMOTO KATSUHIITO
KUBO TERATO
MURAYAMA EIGOROU

(30)Priority

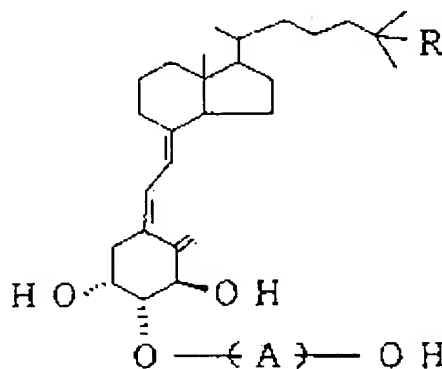
Priority number : 36112930 Priority date : 05.06.1986 Priority country : JP

(54) DRUG CONTAINING NOVEL VITAMIN D3 DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy for diseases accompanying vitamin D3 metabolism disorder, having strongly modulating action on calcium, by adding a novel vitamin D3 derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: A novel 1 α -hydroxyvitamin D3 shown by the formula (R is H or OH; A is 1W6C alkyl) containing a substituent group at the 2 β position is pharmaceutically manufactured into the form of oral agent, injection, etc., to give the aimed substance. A dose is 0.01W10 μ g, preferably 0.1W5 μ g. Diseases accompanying vitamin D metabolism disorder, to be concrete, are chronic renal insufficiency, hypoparathyroidism, rickets., vitamin D3-resistant rickets, osteomalacia, osteoporosis, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭63-107929

⑫ Int. Cl.
A 61 K 31/59

識別記号

A D F
A B J
A E E

庁内整理番号

7252-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)5月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 新規ビタミンD₃誘導体を有効成分とする医薬

⑮ 特 願 昭62-139932

⑯ 出 願 昭62(1987)6月5日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)6月5日 ⑱ 日本 (J P) ⑲ 特願 昭61-129308

⑳ 発 明 者 宮 本 勝 仁 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内
㉑ 発 明 者 久 保 寺 登 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内
㉒ 発 明 者 村 山 榮 五 郎 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内
㉓ 出 願 人 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号

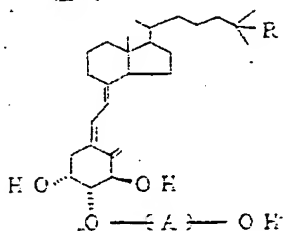
明 細 書

1. 発明の名称

新規ビタミンD₃誘導体を有効成分とする医薬

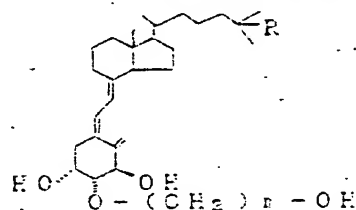
2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(式中Rは水素原子または水酸基を意味し、
Aは炭素数1乃至6の直鎖または分岐状のアルキル基を意味する。)で示されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する医薬。

2) ビタミンD₃誘導体が一般式



(式中Rは水素原子または水酸基を意味し、
nは2乃至6の整数)である特許請求の範囲第1項記載の医薬。

3) ビタミンD代謝以上を伴う疾患の治療剤である特許請求の範囲第1項または第2項記載の医薬。

4) ビタミンD代謝異常を伴う疾患が、低性腺不全、副甲状腺機能低下症、カル病、ビタミンD抵抗性カル病、骨軟化症および骨粗鬆症である特許請求の範囲第3項記載の医薬。

5. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、2β位に置換基を有する1α-ヒド

ロキシビタミンD₃誘導体を有効成分とする医薬、具体的にはビタミンD代謝異常を伴う疾患、例えば慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病、ビタミンD抵抗性クル病、骨軟化症および骨粗鬆症等の治療剤に関する。

従来の技術

従来公知のビタミンD₃類としては、25-ヒドロキシビタミンD₃、1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃および1α, 24, 25-トリヒドロキシビタミンD₃等のビタミンD₃の代謝産物である天然型のものとこれらの合成アナログである1α-ヒドロキシビタミンD₃、1α, 24-ジヒドロキシビタミンD₃、種々フッ素化ビタミンD₃等数多くの化合物がある。これらのビタミンD₃類の中で天然型のものとしては、1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃が、また非天然型のものとしては24, 24-ジフルオロ-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃等のビタミンD₃の17位に結合する側鎖がフッ素化されている化合物が強いカルシウム調節作用を有し種々骨病

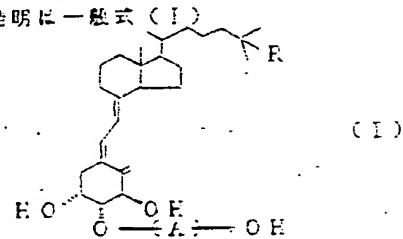
症に有用であることは知られている。

発明が解決しようとする問題点

本発明者等は、強いカルシウム調節作用を有するビタミンD₃誘導体について研究中に2位、中でも2β位に置換基を有するビタミンD₃誘導体の中に生体内カルシウム調節作用という点では1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃誘導体に匹敵する強さを有するものがあることを見出し、更に検討を加え本発明を完成した。

問題点を解決するための手段

本発明は一般式(I)



(式中Rは水素原子または水酸基を意味し、Aは炭素数1乃至6の直鎖または分岐状のアルキル基を意味する)で示されるビタミンD₃誘導体を

有効成分とする医薬に関する。

本発明の一般式(I)で示されるビタミンD₃誘導体は強い生体内カルシウムの調節作用を有し、ビタミンD代謝異常を伴う諸疾患、具体的には慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病、ビタミンD抵抗性クル病、骨軟化症および骨粗鬆症等の治療剤として用いられる。

本発明の一般式(I)で示される化合物は常法に従い例えば経口剤または注射剤の形に製剤化されて投与される。経口投与に好ましい剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤および液剤等が挙げられる。

本発明の一般式(I)で示される化合物の投与量は対象疾患および投与方法により若干異なるが、通常0.01~10μg、好ましくは0.1~5μgの範囲である。

本発明の一般式(I)で示される化合物において、強い生体内カルシウム調節作用を有し、好ましい化合物としては、Aが炭素数2乃至5のメチレン鎖のものである。

本発明の一般式(I)で示される化合物は新規化合物であり、これらは例えば特開昭60-272503号に記載の方法に従って製造される。本発明の一般式(I)で示される化合物の具体例を、その物性値とともに表1に示す。

五

化合物 No.	化 学 名	物 性 値
1	2,6-(2-ヒドロキシニトキシ)- -1c-ヒドロキシビタミンD ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 263, 5 MS (m/e): 460 (M ⁺), 442, 388, 360, 150
2	2,6-(3-ヒドロキシプロホキ シ)-1c-ヒドロキシビタミン D ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 263 MS (m/e): 474 (M ⁺), 456, 388, 360, 150
3	2,6-(4-ヒドロキシ-4-ニテ ルペントキシ)-1c-ヒドロキシ ビタミンD ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 263 MS (m/e): 517 (M ⁺ +1), 500, 388, 360, 150, 83, 58
4	2,6-(4-ヒドロキシプトキシ)- -1c-ヒドロキシビタミンD ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 263, 5 MS (m/e): 488 (M ⁺), 470, 452, 150
5	1c, 2c-ジヒドロキシ-2,6- (3-ヒドロキシプロホキシ) ビタ ミンD ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 263 MS (m/e): 480 (M ⁺), 472, 454, 58
6	1c, 2c-ジヒドロキシ-2,6- (2-ヒドロキシニトキシ) ビタミ ンD ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 262 MS (m/e): 476 (M ⁺), 464, 440, 58
7	2,6-(5-ヒドロキシペントキシ)- -1c-ヒドロキシビタミンD ₃	E:OH UV λ _{max} : (nm): 263, 5 MS (m/e): 502 (M ⁺), 484, 466, 380

異號係

本発明の一態式(1)で示される化合物の生体内カルシウム調節作用をD-カルシトに対する効果により確認した。実験方法、結果を以下に述べる。

1) 離乳直後のスプレーケ・ドーレイ(Sprague Dawley)系雄性ラット(体重45~50g)をダイニット11と脱イオン水で3週間自然灯下飼育した。本発明化合物および対照として用いた1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃(1α, 25-(OH)₂-D₃)はニタノールに溶解し、これを静脈内投与した。各標体を投与後24時間絶食し、心臓より採血した。採血した血液から血漿を分離し、このカルシウムと無機リンをそれぞれOCP法[Am. J. Clin. Path., 45, 290 (1966)およびBiochem. J., 65, 709 (1957)]にて測定した。その結果を表2に示す。なお表中の化合物No. は前記表1の化合物No. に対応している。(以下に示す表においても同じである)

2
果

化合物	母 与 基	市販中の カルシウム %/d.l	市販中の 無機リン %/d.l
コントロール B.C.H.	0.5 m.l/kg	4.798 ± 0.207 ※※※※	9.403 ± 1.517
化合物 No. 1	6.25 μ g/0.5m.l/kg	5.916 ± 0.323 ※※※※	8.533 ± 0.687
	12.5 μ g/0.5m.l/kg	6.058 ± 0.551 ※※※※	8.503 ± 1.387
1 α , 25- (OH) ₂ - D ₃	1.25 μ g/0.5m.l/kg	5.463 ± 0.280 ※※※※	7.581 ± 0.477
	2.5 μ g/0.5m.l/kg	5.508 ± 0.324 ※※※※	9.066 ± 1.906

$100^{\circ}0' > \angle F_1 F_2 K_2 \geq 10^{\circ}0'$	$10^{\circ}0' > \angle F_1 F_2 K_2 \geq 0^{\circ}0'$	$50^{\circ}0' > \angle F_1 F_2 K_2$
--	--	-------------------------------------

2) 前記1)と同じ動物種を用い、同様に飼育したラットを用い、本発明の化合物および参照として用いた1 α -ヒドロキシビタミンD₃ (1 α -OH-D₃)、25-ヒドロキシビタミンD₃ (25-OH-D₃)および1 α , 25-(OH)₂-D₃は中脳脂肪腫のトリグリセリド(MCT)に溶解し毎日経口投与した。各投与の経時投与後24時間経食し、心臓より採血した。採血した血液中のカルシウムおよび無機リンの測定法は前記1)の場合と同じ方法である。結果を表3乃至5に示す。

表 3

化合物	投与量	血液中のカルシウム $\mu\text{g}/\text{dl}$	血液中の無機リン $\mu\text{g}/\text{dl}$
コントロール MCT	1 ml/kg	4.263 \pm 0.235	7.488 \pm 0.933
化合物 No. 1	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.552 \pm 0.312	8.713 \pm 1.648
化合物 No. 2	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	8.033 \pm 0.648	7.040 \pm 0.595
1 α -OH-D ₃	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	4.798 \pm 0.582	7.776 \pm 0.692
25-OH-D ₃	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.682 \pm 0.364	9.115 \pm 0.647

※※※※は $P < 0.001$ ※※※は $P < 0.01$ ※※※※は $P < 0.05$

表 4

化合物	投与量	血液中のカルシウム $\mu\text{g}/\text{dl}$	血液中の無機リン $\mu\text{g}/\text{dl}$
コントロール MCT	1 ml/kg	4.91 \pm 0.26	7.71 \pm 1.32
化合物 No. 4	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.83 \pm 0.76	8.27 \pm 0.59
化合物 No. 7	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.35 \pm 0.12	8.24 \pm 0.44
1 α -OH-D ₃	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.45 \pm 0.27	8.32 \pm 0.58

※は $P < 0.01$ ※※※は $P < 0.05$

表 5

化合物	投与量	血液中のカルシウム $\mu\text{g}/\text{dl}$	血液中の無機リン $\mu\text{g}/\text{dl}$
コントロール MCT	1 ml/kg	4.79 \pm 0.23	8.10 \pm 1.07
化合物 No. 5	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	9.60 \pm 0.54	7.70 \pm 1.13
1 α -OH-D ₃	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.31 \pm 0.37	9.47 \pm 1.69
1 α , 25-(OH) ₂ -D ₃	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$	5.28 \pm 0.21	8.75 \pm 1.21

※は $P < 0.001$ ※※※は $P < 0.01$ ※※※※は $P < 0.05$

製剤例

α) C. D. O (日清製油社製、中鎖脂肪酸のトリグリセリド) 600g に第1表に示す本発明の化合物の各々を 1.0g 溶解し、安定化剤としてソルビン酸 0.1g を加えて常法に従ってゼラチン皮膜軟カプセル製造機により 1 カプセル当り本発明の化合物の各々を 0.1μg 含有する軟カプセル剤を製造した。

β) 本発明の化合物の各々を 10g または 50g を用いる点以外は上記 α) と同様にして、本発明の化合物の各々を 1 カプセル当たり 1μg または 5μg 含有する軟カプセル剤を製造した。

出願人 中外製薬株式会社

